 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.02.18 J South Med Univ, 2015, 35(2): 248-251

临床研究

子宫腺肌病对体外受精-胚胎移植临床结局的影响

陶 婷,陈士岭,陈 薪,叶德盛,许丽娟,田小龙,刘玉东,牛 静
南方医科大学南方医院妇产科生殖医学中心,广东 广州 510515

摘要:目的 探讨子宫腺肌病对不孕患者体外受精-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)临床结局的影响及其可能的原因。**方法** 回顾性分析南方医院经阴道超声诊断为子宫腺肌病患者61个IVF/ICSI周期作为研究组,对照组为164例单纯输卵管性不孕患者。对两组的一般情况、控制性促排卵过程中的卵巢反应性、胚胎着床率、临床妊娠率、早期流产率、活产率等进行分析。**结果** 研究组的新鲜周期胚胎着床率、临床妊娠率、活产率均显著低于对照组(P<0.05),早期流产率显著高于对照组(P<0.05)。研究组中,与GnRHa降调节的长方案相比,GnRH拮抗剂方案对临床妊娠率、早期流产率均有不利影响(25.0% *vs* 45.0%,P=0.184;66.7% *vs* 27.8%,P=0.247),但无统计学差异,而活产率显著低于长方案组患者(0% *vs* 30.8%,P=0.025)。**结论** 子宫腺肌病降低不孕患者IVF/ICSI-ET的胚胎着床率、临床妊娠率、活产率,且增加流产率,GnRH拮抗剂方案对于子宫腺肌病患者IVF/ICSI-ET的临床结局有负面影响,GnRHa长方案能够增加IVF/ICSI-ET的临床妊娠率、降低流产率。
关键词:子宫腺肌病;体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植;临床结局

Effects of uterine adenomyosis on clinical outcomes of infertility patients treated with *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET)

TAO Ting, CHEN Shiling, CHEN Xin, YE Desheng, XU Lijuan, TIAN Xiaolong, LIU Yudong, NIU Jing
Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To explore the effects of uterine adenomyosis on the clinical outcomes of infertility patients treated with *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET). **Methods** A retrospective study was conducted of 61 IVF/ICSI-ET cycles as the study group, diagnosed with uterine adenomyosis by transvaginal ultrasound, and 164 IVF/ICSI-ET cycles of patients with tubal infertility as the control group. The baseline characteristics, ovary response and clinical outcomes were compared between the two groups. **Results** The implantation rate, clinical pregnancy rate and live birth rate decreased significantly in the study group (P<0.05), and early abortion rate increased significantly (P<0.05). For patients with adenomyosis, GnRH-antagonist cycles tended to decrease clinical pregnancy rate and increase abortion rate (25.0% *vs* 45.0%, P=0.184; 66.7% *vs* 27.8%, P=0.247), and significantly decrease live birth rate (0% *vs* 30.8%, P=0.025), compared with GnRHa agonist cycles. **Conclusion** Uterine adenomyosis decreases implantation rate, clinical pregnancy rate and birth rate, and increases abortion rate significantly in patients with IVF/ICSI-ET. GnRH-antagonist cycles have adverse effects on the outcomes of adenomyosis; GnRH agonist long protocol cycles may increase clinical pregnancy rate and decrease abortion rate.
Key words: uterine adenomyosis; *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer(IVF/ICSI-ET); clinical outcomes

子宫腺肌病的发生有年轻化趋势,据报道在育龄妇女的发生率约为10%。有关子宫腺肌病在不孕患者中的发生率,各家研究报道不一,从6.9%[1]~34.3%不等[2]。经阴道超声检查(transvaginal ultrasound, TVS)诊断子宫腺肌病的敏感性和特异性较高,分别为82.5%和84.6%[3],且因其价廉方便、耐受性好、重复性好而成为妇科疾病诊断的一线方法,目前广泛用于诊断子宫腺肌病。当今世界,辅助生殖技术已经广泛用于治疗各种不孕症患者,对于伴有子宫腺肌病的不孕患者,其临床妊娠结局是否受到负面影响,文献报道极少,尚无定论。有研究报道认为子宫腺肌病降低了临床妊娠率、增加了自然流产率。本研究回顾分析TVS诊断的合并子宫腺肌病的不孕患者,进行体外受精-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)治疗的结局,探讨子宫腺肌病对IVF/ICSI-ET治疗结局的影响及其可能的原因,为临床应用IVF-ET治疗伴有子宫肌腺病的不孕患者提供参考和依据。

收稿日期:2014-10-15
基金项目:国家自然科学基金(81170574);南方医院高层次课题(G201206)
Supported by National Natural Science Foundation of China (81170574).
作者简介:陶 婷,在读硕士研究生,E-mail: 369680531@qq.com
通信作者:陈士岭,博士,主任医师,教授,博士生导师,电话:020-62787604,E-mail: chensl_92@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008年1月~2013年4月在南方医院生殖医学中心行IVF/ICSI-ET的不孕症患者,研究组为子宫腺肌病患

者，对照组为同期单纯因输卵管因素行IVF/ICSI-ET的不孕症患者。纳入标准：(1)患者的前3个IVF/ICSI-ET周期；(2)子宫腺肌病合并轻中度子宫内膜异位症患者；(3)超促排卵方案为GnRHa降调节长方案或GnRH拮抗剂方案；(4)年龄≤42岁。排除标准：(1)多囊卵巢综合征(PCOS)患者；(2)子宫腺肌病合并行子宫肌瘤或行子宫肌瘤或腺肌瘤手术切除；(3)伴有子宫内膜异位囊肿并行手术剥除；(4)男方隐匿性精子症。

1.2 子宫腺肌病的诊断

TVS声像表现为：(1)子宫弥漫性增大，球形或类球形；(2)子宫肌层不均质回声；(3)子宫肌层呈现多个强或弱回声光团，且边界不清。符合以上条件中的2项或以上，伴或不伴其他声像学特征者诊断为子宫腺肌病[4-6]。

1.3 研究方法

本研究为回顾性病例对照研究，控制性超促排卵、黄体支持方案及临床结局的各项指标的判断均按本中心常规进行[7]，根据男方精液情况决定受精方式。

1.4 观察指标

新鲜周期胚胎着床率，临床妊娠率，早期流产率，每取卵周期活产率。

1.5 统计学分析

采用SPSS13.0统计软件建立数据库并进行统计学分析，数据以均数±标准差及百分比表示，均数的比较采用独立样本t检验，组间率的比较采用卡方检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况的比较

研究组共纳入61例患者，对照组纳入164例患者。两组的不孕年限、体重指数(BMI)、基础雌二醇(bE2)、促性腺激素(Gn)天数、HCG日大于14 mm卵泡数均无统计学差异(P>0.05)。两组的年龄、基础卵泡刺激素(bFSH)、窦状卵泡数(AFC)、促性腺激素(Gn)总量、获卵数、移植胚胎数均有统计学差异(P<0.05)。校正年龄后，两组的基础FSH、AFC、Gn总量、获卵数、移植胚胎数均无统计学差异(P>0.05，表1)。

表1 两组患者基本情况比较

Tab.1 Comparison of the baseline characteristics between the two groups (*Means*±*SD*)

Parameter		Study group (n=61)	Control group(n=164)	P	P value after adjustment for age
Age (year)		34.61±4.61	31.68±4.52	0.000	
Types of infertility	Primary	20.7% (16/61)	39.4% (59/164)	0.110	
	Secondary	79.3% (45/61)	60.6% (105/164)	0.110	
Years of infertility		5.36±3.60	5.27±3.48	0.866	
BMI (kg/m^2)		21.00±2.56	21.18±2.51	0.601	
Baseline FSH (U/L)		7.26±1.58	6.68±1.62	0.017	0.050
Baseline E2 (pg/ml)		40.00±11.73	42.77±16.75	0.167	
AFC		11.1±4.6	12.9±4.4	0.007	0.261
Total Gn dose (U)		2 984.5±1 057.2	2 534.6±101 4.6	0.004	0.104
Total Gn days (day)		10.67±2.23	10.26±1.94	0.171	
Number of ≥14 mm follicles on HCG day		7.5±4.1	8.2±3.4	0.225	
Number of oocytes retrieved		9.3±5.1	11.0±4.5	0.014	0.124
Number of embryos transfered		2.3±0.6	2.2±0.5	0.026	0.271

2.2 研究组与对照组患者IVF/ICSI-ET治疗结局的比较

研究组新鲜胚胎移植周期的着床率、临床妊娠率及活产率均显著低于对照组(P<0.05)，而早期流产率显著高于对照组(33.3% *vs* 9.6%，P=0.013，表2)。

2.3 研究组中不同促排卵方案的IVF/ICSI-ET治疗结局的比较

子宫腺肌病研究组中采用GnRHa降调节长方案和GnRH拮抗剂方案促排卵的两组患者，拮抗剂方案组患者的临床妊娠率有下降的趋势，而早期流产率有增加的趋势，但均无统计学差异(P>0.05)，可能与研究例数较少有关，而活产率显著低于GnRHa长方案组患者(P=0.025，表3)。

3 讨论

目前对于有妊娠需求的不孕症患者，无创的MRI及TVS无疑是诊断子宫腺肌病的优先选择，2012年一项荟萃分析结果显示MRI诊断子宫腺肌病的敏感性、特异性分别为0.74(95% CI：0.67-0.81)、0.91(95% CI：0.88-0.93)[8]，TVS与之相比，具有相似特异性，而敏感性稍高，且TVS价格便宜，易操作，临床可行性大，因此目前多数关于子宫腺肌病的研究均采用TVS诊断。本研究也是基于TVS描述子宫的声像图结果来诊断子宫腺肌病。

表2 两组患者IVF/ICSI-ET新鲜周期临床结局的比较

Tab.2 Comparison of clinical outcomes between the two groups

Parameter	Study group	Control group	*P*
Cancellation rate	14.7% (9/61)	20.1% (33/164)	0.237
Implantation rate	23.4% (29/124)	41.1% (102/248)	0.000
Clinical pregnancy rate	40.4% (21/52)	55.7% (73/131)	0.044
Early abortion rate	33.3% (7/21)	9.6% (7/73)	0.013
Live birth rate	23.5% (12/51)	38.2% (50/131)	0.043

表3 研究组中不同促排卵方案的IVF/ICSI-ET新鲜周期治疗结局的比较

Tab.3 Comparison of clinical outcomes between different protocols of ovulation induction in the study group

Parameter	GnRHa long protocol group	Antagonist group	*P*
Cancellation rate	14.8%(7/47)	14.3%(2/14)	0.662
Clinical pregnancy rate	45.0%(18/40)	25.0%(3/12)	0.184
Early abortion rate	27.8%(5/18)	66.7%(2/3)	0.247
Live birth rate	30.8%(12/39)	0%(0/12)	0.025

子宫腺肌病的发病率随着年龄的增长而增加,我们的研究对象均是在同一时间段内就诊我中心的不孕症患者,但研究组的平均年龄显著高于对照组(34.61±4.61 *vs* 31.68±4.52,*P*=0.000),这与子宫腺肌病的晚发病是一致的。两组患者的基础FSH、AFC、Gn总量均有显著差异(*P*<0.05),但在校正年龄影响后,均无差异(*P*>0.05);两组患者校正年龄的影响后,获卵数、移植胚胎数也均无显著差异(*P*>0.05),说明两组患者的卵巢储备功能及卵巢对超促排卵的反应性相当。

目前国内关于子宫腺肌病对不孕症患者辅助生殖治疗结局的影响仅见几篇报道[9-11],均为采用超声诊断,且认为子宫腺肌病降低了IVF-ET的临床妊娠率、增加了流产率,应用GnRHa超长方案可以改善妊娠结局。而国外有关研究报道也较少,结论不完全一致,这主要与子宫腺肌病的诊断尚未标准化有关,也与各项研究的研究对象的选择差异大及超促排卵治疗方案的不一致相关。有研究报道子宫腺肌病显著降低患者的着床率、临床妊娠率,而增加患者的流产率[1, 12]。但是有些研究认为子宫腺肌病对患者的IVF/ICSI-ET的各项临床结局均无影响[13-14]。我们的研究结果显示,子宫腺肌病显著降低不孕患者IVF-ET治疗的临床妊娠率、胚胎着床率及活产率,而早期流产率显著增加。关于子宫腺肌病降低患者的着床率、临床妊娠率而增加流产率的可能机制,目前尚在探索中。2012年的一项研究提示,可能是侵入患者子宫肌层内的子宫内膜腺体引发机体的慢性炎症反应,产生大量巨噬细胞及自然杀伤细胞,释放组织坏死因子、干扰素等胚胎毒性物质导致[15];也可能是蠕动障碍损害了子宫输卵管运送精子[16]。2004年的一项研究结果显示,子宫腺肌病患者子宫内膜的氧自由基增加,提示氧自由基也可能通过破坏子宫内膜的容受性而影响胚胎着床及导致流产[17],由于子宫内膜芳香化酶P450的过度表达导致的临床妊娠率降低也可能是一种损害机制[18]。

因为本研究为回顾性队列研究,子宫腺肌病研究组的年龄显著高于输卵管因素对照组,为消除年龄因素导致临床结局的差异,我们通过对年龄与患者临床妊娠率的Logistic回归分析显示,排除年龄的影响,两组患者的临床妊娠率仍有显著差异(OR=0.914,CI=0.857-0.975,*P*=0.006)。

关于IVF超促排卵方案对子宫腺肌病患者临床结局的研究,一般认为2个或以上周期的GnRHa治疗能显著改善患者的妊娠结局。盛燕霞等[9]报道,与GnRHa短方案和长方案相比,超长方案显著增加子宫腺肌病患者的临床妊娠率,刘海萍等[19]的研究也认为超长方案显著增加子宫腺肌病患者的临床妊娠率,而降低流产率。长期的GnRHa降调节,导致的持续低雌激素水平,能抑制子宫腺肌病发展,并改善腺肌病对子宫内膜的损害,故能改善子宫腺肌病对患者IVF/ICSI-ET临床结局的负面影响。国外的一些学者认为采用超长方案促排卵的子宫腺肌病对不孕患者的IVF/ICSI-ET的各项临床结局均无影响[13-14]。采用GnRHa长方案或GnRH拮抗剂方案的研究提示,子宫腺肌病降低患者IVF新鲜移植周期的临床妊娠率、增加流产率[1, 12]。我们的研究结果显示,对于子宫腺肌病患者,与GnRHa长方案比较,GnRH拮抗剂方案组患者的着床率、临床妊娠率降低,流产率增加,无统计学差异可能与拮抗剂组样本量较小有关,而活产率则显著低于长方案组。提示GnRH拮抗剂方案对子宫腺肌病患者的胚胎着床率、临床妊娠率、

流产率及活产率的不利影响可能大于GnRHa长方案，GnRHa长方案可以作为子宫腺肌病患者获得临床妊娠的一种选择。当然，因为我们的拮抗剂方案组样本量较小，故尚需要进一步大样本的前瞻性随机对照研究证实有关结论。

综上所述，子宫腺肌病降低不孕患者IVF/ICSI-ET治疗的胚胎着床率、临床妊娠率，而增加流产率。应用GnRH拮抗剂方案对子宫腺肌病患者IVF/ICSI-ET的临床结局有负面影响，GnRHa长方案能够增加IVF-ET的临床妊娠率、降低流产率。子宫腺肌病患者获得临床妊娠和分娩比较理想的超促排卵方案可能是GnRHa长方案和超长方案。

参考文献：

[1] Salim R, Riris S, Saab W, et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF [J]. Reprod Biomed Online, 2012, 25(3): 273-7.

[2] Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation[J]. Fertil Steril, 2011, 96(4): 943-50.

[3] Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 201(1): e1-6.

[4] Brosens JJ, Desouza NM, Barker FG, et al. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri-identifying the predictive characteristics[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1995, 102(6): 471-4.

[5] Atri M, Reinhold C, Mehio AR, et al. Adenomyosis: US features with histologic correlation in an *in vitro* study[J]. Radiology, 2000, 215(3): 783-90.

[6] Levy G, Dehaene A, Laurent N, et al. An update on adenomyosis [J]. Diagn Interv Imaging, 2013, 94(1): 3-25.

[7] 吴雅琴, 陈士岭, 陈 薪, 等. 自然周期与超促排卵方案在卵巢低储备低反应患者中的临床应用[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(3): 383-6.

[8] Maheshwari A, Gurunath S, Fatima FA. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes[J]. Hum Reprod Update, 2012, 18(4): 374-92.

[9] 盛燕霞, 马彩虹, 杨 蕊, 等. 不同控制促排卵方案对子宫腺肌病患者体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 生殖与避孕, 2010, 30(6): 375-8.

[10] 夏 薇, 康佳丽, 张爱云. 促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫腺肌病26例疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2005, 21(10): 620-2.

[11] 莫凤媚, 邓李文, 丘 映. 子宫腺肌病合并不孕症行体外授精-胚胎移植前应用GnRH-a的疗效分析[J]. 广西医学, 2011, 33(3): 314-6.

[12] Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment[J]. Hum Reprod, 2012, 27(12): 3487-92.

[13] Mijatovic V, Florijn E, Halim N, et al. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 151(1): 62-5.

[14] Costello MF, Lindsay K, Mcnally G. The effect of adenomyosis on *in vitro* fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 158(2): 229-34.

[15] Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages[J]. J Reprod Immunol, 2012, 93(1): 58-63.

[16] Kissler S, Hamscho N, Zangos S, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis-a cause for infertility[J]. BJOG, 2006, 113(8): 902-8.

[17] Yang JH, Chen MJ, Chen HF, et al. Decreased expression of killer cell inhibitory receptors on natural killer cells in eutopic endometrium in women with adenomyosis [J]. Human Reprod, 2004, 19(9): 1974-8.

[18] Brosens J, Verhoeven H, Campo R, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome[J]. Human Reprod, 2004, 19(2): 352-6.

[19] 刘海萍, 王海玉, 盛连兵, 等. 超长促排卵方案在子宫腺肌病患者IVF-ET治疗中的应用[J]. 山东医药, 2013, 53(4): 41-3.

（编辑：黄开颜）